

复方活脑舒胶囊联合多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效观察

吴薇薇

南通大学附属海安医院 神经内科, 江苏 南通 226600

摘要: **目的** 探究复方活脑舒胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度阿尔茨海默病的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2018年1月南通大学附属海安医院收治的140名轻中度阿尔茨海默病患者作为研究对象,利用Excel表法随机分为对照组和治疗组,每组各70例。对照组患者口服盐酸多奈哌齐片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方活脑舒胶囊,3粒/次,2次/d。两组患者治疗周期均为6个月。观察两组患者的临床疗效,比较两组的简易智能状态量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、安静与认知负载刺激下的各频带脑电信号功率变化比值和不良反应。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为54.29%、91.43%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者在安静与认知负载刺激下 δ 频带、 θ 频带均显著低于对照组, α_1 频带、 α_2 频带、 β_1 频带、 β_2 频带均显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者MMSE明显增高,ADL评分明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者MMSE、ADL评分显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间,治疗组患者的不良反应发生率为7.14%,明显低于对照组的15.71%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 复方活脑舒胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度阿尔茨海默病的临床疗效显著,可有效提高患者认知功能和日常生活能力,改善安静与认知负载刺激下的各频带脑电信号功率变化比值,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方活脑舒胶囊; 盐酸多奈哌齐片; 阿尔茨海默病; 简易智能状态量表评分; 日常生活能力量表评分

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2867-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.023

Clinical observation of Compound Huonaoshu Capsules combined with donepezil in treatment of mild and moderate Alzheimer's disease

WU Wei-wei

Department of Neurology, Haian Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226600, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Compound Huonaoshu Capsules combined with Donepezil Hydrochloride Tablets in treatment of mild and moderate Alzheimer's disease. **Methods** Patients (140 cases) with mild and moderate Alzheimer's disease in Haian Hospital Affiliated to Nantong University from January 2013 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups according to Excel Tablet method, and each group had 70 cases. Patients in the control group were *po* administered with Donepezil Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Huonaoshu Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and MMSE scores, ADL scores, the ratios of power changes of EEG signals in different frequency bands with silent and cognitive load stimulation, and the adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 54.29% and 91.43%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the δ frequency band and θ frequency band in the treatment group were significantly lower than those in the control group with silent and cognitive load stimulation, but α_1 , α_2 , β_1 , and β_2 frequency band were higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores in two groups was significantly increased, but ADL scores were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, MMSE scores and ADL scores in the treatment group were better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reaction in the treatment group was 7.14%, which was significantly lower than 15.71% in the control treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-03-26

作者简介: 吴薇薇(1987—),女,江苏南通人,住院医师,本科,主要研究方向为神经病学。E-mail: weiweiwu333@126.com

0.05). **Conclusion** Compound Huonaoshu Capsules combined with Donepezil Hydrochloride Tablets has remarkable clinical efficacy in treatment of mild and moderate Alzheimer's disease, can effectively improve the cognitive function and daily living ability of patients, and improve the ratios of power changes of EEG signals in different frequency bands with silent and cognitive load stimulation, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Huonaoshu Capsules; Donepezil Hydrochloride Tablets; Alzheimer's disease; MMSE score; ADL score

阿尔茨海默病是老年期痴呆的最常见类型,是一种进行性神经系统退行性疾病,记忆力减退、执行力障碍、行为改变等是最主要的临床表现,伴随病程延长,患者的认知功能障碍会发生进行性加重状况^[1-2]。随着当今世界人口老龄化进程加快,阿尔茨海默病的发病率呈逐年上升的趋势,由于其病因和发病机制尚不明确,加之病情多样,给治疗和预防带来了极大的困难^[3]。因此研究阿尔茨海默病已成为当今医学界不容忽视的热点课题之一。临床常使用胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐作为一线治疗药物,虽然多奈哌齐在一定程度上改善了一些症状,但治疗效果不够理想^[4]。复方活脑舒胶囊具有补气养血、健脑益智的功效^[5]。本研究选取南通大学附属海安医院收治的140名轻中度阿尔茨海默病患者,探讨复方活脑舒胶囊联合盐酸多奈哌齐片的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月—2018年1月在南通大学附属海安医院收治的140名轻中度阿尔茨海默病患者作为研究对象,其中男性患者73人,女性患者67人;年龄57~86岁,平均年龄(70.2±4.1)岁;病程6个月~8年,平均病程(4.1±2.2)年。患者和家属均知情同意,并签订知情同意书。

诊断标准:依据2014年阿尔茨海默病最新国际标准评定^[6], (1) 患者或知情者诉有超过6个月的,逐步进展的记忆能力下降; (2) 通过线索回忆测试等发现情景记忆能力显著下降; (3) 脑脊液中Aβ1-42水平的下降以及T-tau或P-tau蛋白水平的上升; (4) 淀粉样PET成像,示踪剂滞留增加; (5) 通过临床检查、Mini-Mental Test和Blessed痴呆量表和类似测试的评定证明患者存在痴呆情况; (6) 无临床或特殊检查提示智能损害是由其他躯体或脑的疾病所致。

排除标准: (1) 患者有精神病史、酗酒史或滥用药物史; (2) 肝肾等重要脏器功能衰竭者、使用抗血小板药物者、并发急慢性感染、并发循环衰竭者、合并内分泌疾病者等; (3) 患者合并颅脑创伤、

颅内占位或严重脑血管疾病; (4) 患者合并严重听觉、视觉减退而无法配合治疗等情况。

1.2 分组与治疗方法

利用Excel表法随机分为对照组和治疗组,每组各70例患者。对照组男性患者36例,女性患者34例;年龄58~86岁,平均年龄(71.0±3.8)岁;病程5个月~6年,平均病程(4.2±1.7)年。治疗组男性患者37例,女性患者33例;年龄57~84岁,平均年龄(70.0±4.5)岁;病程5个月~6年,平均病程(4.3±2.0)年。两组患者一般资料无统计学差异,具有可比性。

对照组患者口服盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号121109、150124],1片/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服复方活脑舒胶囊(吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司生产,规格0.25 g/粒,产品批号121211、150901),3粒/次,2次/d。两组患者治疗周期均为6个月。

1.3 临床疗效标准^[7]

显效:患者临床症状、体征、精神症状等表现均消失,神志清醒,定向健全; **有效:**患者临床症状、体征有改善,部分症状消失,回答问题基本正确; **无效:**患者临床症状、体征恶化或无明显改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 两组患者治疗后安静与认知负载状态脑电信号采集 在半暗的电屏蔽小室内,患者于坐位、清醒状态下进行信号采集。于患者头部安放16个头皮电极(Fp1-2、F3-4、C3-4、P3-4、O1-2、F7-8和T3-6),以双侧耳电极为参考电极,最终得出电传导信号中的α1频带、α2频带、β1频带、β2频带、δ频带和θ频带的绝对功率。分别记录患者在安静与认知负载状态时的脑电信号,并计算两者绝对功率的比值(认知/安静)。使用日本光由1518K数字化脑电图仪(日本光电工业株式会社)对脑电信号进行采集。

1.4.2 简易智能状态量表(MMSE)评分^[8] 分数在27~30分即为正常;分数<27分即为认知功能

障碍; 分数 21~26 为轻度; 分数 10~20 为中度; 分数 <10 分为重度。

1.4.3 日常生活能力量表 (ADL) 评分^[9] ADL 是观察患者的生活自理能力变化趋势的常用量表。总分最低为 14 分, 为完全正常; 大于 14 分表现为不同程度的功能下降, 最高为 56 分。

1.5 不良反应观察

记录治疗过程中两组患者的不良反应如腹泻、呕吐、头晕等的发生情况。

1.6 统计学分析

使用统计学软件 SPSS 22.0 对实验数据进行统计学分析。治疗总有效率、不良反应发生率以百分数形式展开, 进行 χ^2 检验; 治疗前后 ADL、MMSE 评分、脑电信号功率变化比值以 $\bar{x} \pm s$ 形式展开, 进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 22 例, 有效 16 例, 总有效率为 54.29%; 治疗组显效 41 例, 有效 23 例, 总

有效率为 91.43%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组安静与认知负载刺激下的各频带脑电信号功率变化比值比较

治疗后, 治疗组患者在安静与认知负载刺激下 δ 频带、 θ 频带均显著低于对照组, $\alpha 1$ 频带、 $\alpha 2$ 频带、 $\beta 1$ 频带、 $\beta 2$ 频带均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 ADL、MMSE 评分比较

治疗后, 两组患者 MMSE 评分明显增高, ADL 评分明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者 MMSE、ADL 评分显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较

通过对患者的不良反应发生情况进行记录, 发现治疗组不良反应发生率为 7.14%, 明显低于对照组的 15.71%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	70	22	16	32	54.29
治疗	70	41	23	6	91.43*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者安静与认知负载刺激下的各频带脑电信号功率变化比值比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 70$)

Table 2 Comparison on ratios of power changes of EEG signals in different frequency bands with silent and cognitive load stimulation between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 70$)

组别	δ 频带	θ 频带	$\alpha 1$ 频带	$\alpha 2$ 频带	$\beta 1$ 频带	$\beta 2$ 频带
对照	0.72 ± 0.25	0.90 ± 0.17	1.11 ± 0.30	1.17 ± 0.21	1.20 ± 0.36	1.15 ± 0.39
治疗	$0.69 \pm 0.33^*$	$0.51 \pm 0.23^*$	$1.41 \pm 0.26^*$	$1.41 \pm 0.19^*$	$1.49 \pm 0.38^*$	$1.55 \pm 0.26^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者 ADL、MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ADL and MMSE scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	15.51 ± 5.46	$19.58 \pm 1.22^*$	17.22 ± 1.12	$16.77 \pm 0.43^*$
治疗	70	14.43 ± 5.32	$23.42 \pm 1.17^{*\Delta}$	17.19 ± 1.11	$15.23 \pm 0.54^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹泻/例	呕吐/例	头晕/例	不良反应发生率/%
对照	70	8	2	1	15.71
治疗	70	3	1	1	7.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

阿尔茨海默病是一种原发性退行性神经疾病,临床表现为认知和记忆功能进行性恶化,并有各种神经精神症状和行为障碍^[10]。阿尔茨海默病是引起老年痴呆症的最常见病因,大约占痴呆症的70%。据统计,目前全球有超过3 000万的阿尔茨海默病患者,最新的研究报道预计,到2050年,阿尔茨海默病患者将达1.06亿人。我国正逐渐步入老龄化社会,据统计我国现在患有阿尔茨海默病的患者大约500万,大样本流行病学调查我国55岁阿尔茨海默病的患病率为3.14%,65岁以上为5.1%,80岁以上高达20%^[11-12]。阿尔茨海默病已经成为老年人的第四大杀手,可以与心脑血管疾病、肿瘤、脑梗死相匹敌,严重危害老年人的身体健康,影响其老年生活质量。由于阿尔茨海默病的发病时间较晚,并且没有特异性指标,早期很容易被忽略,因此临床上选择合适的药物并做到尽快治疗尤为重要^[13]。

阿尔茨海默病患者多数是由于脑血管发生病变而导致脑组织中的胆碱能水平降低、胆碱能功能异常,影响相应的神经元正常功能,从而使得与神经元功能关系密切的认知功能下降,于是患者就表现出了痴呆的临床症状^[14]。多奈哌齐为六氢吡啶衍生物,是一种非竞争性、可逆性的乙酰胆碱酯酶抑制剂,它对乙酰胆碱酯酶具有高选择性,因此多奈哌齐可以依赖性抑制乙酰胆碱酯酶,增加乙酰胆碱在突触间隙的浓度,从而减少神经元功能受损,达到改善患者认知功能的治疗效果^[15]。多奈哌齐的另一优点是外周作用弱,不良反应少^[16]。

中医学认为,阿尔茨海默病认知功能障碍的主要病机与肾、肝、心、脾等脏腑有关,属本虚标实之证,应该以镇静安神、化浊开窍、活血化瘀为基本治疗原则^[17]。复方活脑舒胶囊以中医学理论为基础,由猪脑、人参、麦冬、五味子、枸杞子、地黄、丹参配伍而成^[18]。上述诸药合用,可以使肝肾得补,改善微循环,降低血液黏稠度,增加脑血流量,使受损的脑细胞得以恢复,改善认知功能^[19]。

本研究中,治疗后,治疗组总有效率明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的MMSE评分明显增高,ADL评分下降($P < 0.05$);治疗组ADL、MMSE评分优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者在安静与认知负载刺激下 δ 频带、 θ 频带均显著低于对照组, $\alpha 1$ 频带、 $\alpha 2$ 频带、 $\beta 1$ 频带、 $\beta 2$ 频带均显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,复方活脑舒胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度阿尔茨海默病的临床疗效显著,可有效提高患者认知功能和日常生活能力,改善安静与认知负载刺激下的各频带脑电信号功率变化比值,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 盛国红,孙琳,朱丽萍.阿尔茨海默病的致病因素和发病机制研究进展[J].中国临床保健杂志,2014,17(2):210-213.
- [2] 庄莹,陈杰.阿尔茨海默病病因及发病机制研究进展[J].吉林医药学院学报,2008,29(2):101-104.
- [3] 章正,罗焕敏.阿尔茨海默病发病机制中相关因素的研究进展[J].中华老年医学杂志,2011,30(3):256-259.
- [4] 魏士贤,高利涛,朱艳霞,等.丹红注射液联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(6):1333-1337.
- [5] 韩苏东,史振国.复方活脑舒胶囊联合尼膜同片治疗血管性认知功能障碍的疗效观察[J].中国实用医药,2014,9(11):185-187.
- [6] Dubois B, Feldman H H, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629.
- [7] 傅仁杰.老年呆病(老年痴呆)的中医临床诊断及疗效评定标准(试行)[C].西安:全国中医药防治老年病学术交流会,2011:22-23.
- [8] Folstein M F, Robins L N, Helzer J E. The Mini-Mental State Examination[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40(7): 812.
- [9] Sheikh K, Smith D S, Meade T W, et al. Repeatability and

- validity of a modified activities of daily living (ADL) index in studies of chronic disability [J]. *Int Rehabil Med*, 1979, 1(2): 51-58.
- [10] 董瑞瑞, 张玉森, 杨倩, 等. 阿尔兹海默病发病危险因素与营养干预的研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(7): 741-745.
- [11] 姚佳红, 李辉. 阿尔兹海默病危险因素的病例对照研究 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18(2): 206-206.
- [12] 李润辉. 阿尔兹海默病的研究现状 [J]. 沈阳医学院学报, 2013, 15(3): 129-133.
- [13] 宋昕, 洪羽蓉, 胡秋莹. 阿尔兹海默病发病原因及机制的研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(10): 871-872.
- [14] 陈菲. DNA 甲基化异常变化对阿尔兹海默病神经元退行性病变的影响及意义 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2016.
- [15] 赵静, 苟云久, 彭小兰, 等. 多奈哌齐治疗老年血管性痴呆的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(11): 1280-1289.
- [16] 许金霞, 闫松霞, 朱其秀, 等. 多奈哌齐联合康复训练治疗卒中后血管性认知障碍的疗效观察 [J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(5): 460-463.
- [17] 刘娟, 杨立, 张洪. 中医药治疗阿尔兹海默病的研究进展 [J]. 世界中医药, 2016, 11(5): 932-935.
- [18] 韩苏东, 史振国. 复方活脑舒胶囊联合尼膜同片治疗血管性认知功能障碍的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(11): 185-187.
- [19] 张建春, 王彩娟, 李继安. 复方活脑舒对髓海不足型帕金森病轻度认知障碍的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(1): 68-69.